

# Role of $\beta$ -adrenoceptors in human obesity

Citation for published version (APA):

Schiffelers, S. L. H. (2000). *Role of  $\beta$ -adrenoceptors in human obesity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. UM. <https://doi.org/10.26481/dis.20001208ss>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2000

**DOI:**

[10.26481/dis.20001208ss](https://doi.org/10.26481/dis.20001208ss)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

---

## Summary

The sympathetic nervous system (SNS) plays an important role in the regulation of energy and substrate metabolism. The response on SNS activity is impaired in obesity and may play a role in the development or maintenance of the obese state. The research presented in this thesis focussed on the role of the different  $\beta$ -adrenoceptor subtypes of the SNS in the regulation of energy expenditure, lipid oxidation and lipolysis in human obesity.

In order to draw valid conclusions, we firstly examined which  $\beta$ -adrenoceptor agonists were specific for the  $\beta$ -adrenoceptor subtypes we wanted to examine. In the study presented in chapter 2, we showed that dobutamine at a dosage  $\leq 10 \mu\text{g/kg.min}$  can be used as selective  $\beta_1$ -adrenoceptor agonist and salbutamol at a dosage  $\leq 85 \text{ ng/kg.min}$  in combination with atenolol (bolus:  $42.5 \mu\text{g/kg}$ , infusion:  $1.02 \mu\text{g/kg.min}$ ) can be used as selective  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist. A functional role for the human  $\beta_3$ -adrenoceptor in thermogenesis and lipid utilization could not be found, as described in chapter 3.

Secondly, we examined the mechanism behind the increase in lipid oxidation and energy expenditure during  $\beta_1$ -adrenergic stimulation, since skeletal muscle, where these processes are presumed to be localized, contains no  $\beta_1$ -adrenoceptors but mainly  $\beta_2$ -adrenoceptors. Therefore,  $\beta_1$ -adrenergic stimulation is not likely to increase thermogenesis and lipid oxidation by direct stimulation of skeletal muscle. The study described in chapter 4 showed that during simultaneous inhibition of lipolysis with acipimox,  $\beta_1$ -adrenergic stimulation with dobutamine resulted in a reduced increase in energy expenditure and lipid oxidation. This suggests that the dobutamine-induced increase in thermogenesis depends on the availability of plasma non-esterified fatty acids (NEFA).

Non-selective  $\beta$ -adrenoceptor-mediated thermogenesis, lipid oxidation and lipolysis are impaired in the obese. We investigated whether it is the  $\beta_1$ - and/or the  $\beta_2$ -adrenoceptor which is responsible for the impairment of these processes. In the study presented in chapter 5, we infused dobutamine or salbutamol in combination with atenolol to examine whether  $\beta_1$ - and/or  $\beta_2$ -adrenoceptor-mediated increases in thermogenesis and lipid utilization were similar in obese and lean men. It was found that  $\beta_1$ -adrenoceptor-mediated processes increased similarly in both groups. However,  $\beta_2$ -adrenoceptor-mediated increases in thermogenesis, lipid oxidation and lipolysis were impaired in the obese. Literature suggests that these impaired responses might be explained by a disfunctioning of the  $\beta_2$ -adrenoceptor or its density on the cell membrane.

The reduced increase in energy expenditure and lipid oxidation during  $\beta_2$ -adrenergic stimulation in obese subjects might be explained by the reduced increase in lipolysis. Less NEFA are released from the adipose tissue into the blood, thus less NEFA can be taken up by skeletal muscle and consequently, lipid oxidation and thermogenesis are impaired as well. In chapter 5, we found no impaired increase in plasma NEFA concentration and no impaired responses in thermogenesis and lipid oxidation during  $\beta_1$ -adrenergic stimulation in the obese. This suggests that obese subjects are capable of extracting normal amounts of NEFA from the blood and oxidizing NEFA in skeletal muscle. Further evidence for this was provided by the study described in chapter 6, in which obese and lean men received

an infusion with a lipid heparin mixture to increase plasma NEFA concentrations. We found that a certain increase in plasma NEFA concentration resulted in similar increases in thermogenesis and lipid oxidation in overweight and normal weight men. Moreover, there appeared to be a clear relationship between the increase in plasma NEFA concentration and the increases in thermogenesis and lipid oxidation when the results from the studies described in chapters 5-7 were combined. This suggests that the reduced NEFA availability may be responsible for the impaired responses in thermogenesis and lipid oxidation during  $\beta_2$ -adrenergic stimulation in obese subjects (chapter 5).

In chapter 7, we investigated whether the development or maintenance of a relatively increased fat mass in normal weight patients with COPD, despite periods of weight loss, might be related to an impaired  $\beta$ -adrenergic response in lipid utilization and thermogenesis, as seen in obese subjects. During non-selective  $\beta$ -adrenergic stimulation with isoprenaline, COPD patients had a reduced thermogenic and lipolytic response as compared to healthy control subjects. The impaired release of NEFA from the adipose tissue into the blood and the restoring of circulating NEFA which cannot be oxidized may play a role in the development or maintenance of relatively increased fat stores.

Overall, the studies described in this thesis suggest that a reduced NEFA availability in the blood, caused by an impaired release of NEFA from the adipose tissue, is responsible for the impaired responses in energy expenditure and lipid oxidation in obese men during non-selective  $\beta$ - or  $\beta_2$ -adrenergic stimulation. Furthermore, the impaired lipolytic response may play a role in the development or maintenance of relatively increased fat stores. Literature suggests that the impaired response in lipolysis may be caused by a disfunctioning of the  $\beta_2$ -adrenoceptor or its density on the cell membrane. Blood flow and plasma insulin levels are thought to play a minor role in the impaired response on SNS activity, since the increases in energy expenditure and lipid utilization were similar in obese and lean men during  $\beta_1$ -adrenergic stimulation.

## Samenvatting

Het sympathisch zenuwstelsel speelt een belangrijke rol bij de regulatie van het energie- en substraatgebruik. Bij mensen met overgewicht is de respons op sympathische activiteit verminderd. Dit speelt mogelijk een rol bij het ontstaan of het handhaven van een relatief grote vetmassa. In dit proefschrift wordt beschreven welke rol de verschillende  $\beta$ -adrenoceptor subtypes van het sympathisch zenuwstelsel spelen in de regulatie van de vetafbraak, de vetverbranding en het energiegebruik bij mannen met overgewicht.

Om betrouwbare conclusies te kunnen trekken, hebben we eerst onderzocht welke  $\beta$ -adrenoceptor agonisten specifiek waren voor de  $\beta$ -adrenoceptor subtypes, die we wilden bestuderen. In het onderzoek beschreven in hoofdstuk 2 toonden we aan dat dobutamine in een concentratie  $\leq 10 \mu\text{g/kg.min}$  gebruikt kan worden als selectieve  $\beta_1$ -adrenoceptor agonist en dat salbutamol in een concentratie  $\leq 85 \text{ ng/kg.min}$  in combinatie met atenolol (bolus:  $42.5 \mu\text{g/kg}$ , infuus:  $1.02 \mu\text{g/kg.min}$ ) gebruikt kan worden als selectieve  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist. De studie in hoofdstuk 3 kon geen aanwijzingen verschaffen voor een functionele rol van de  $\beta_3$ -adrenoceptor in het energie- en substraatgebruik van de mens.

Vervolgens hebben we het mechanisme onderzocht, dat schuilt achter de toename in het energiegebruik en de vetverbranding tijdens  $\beta_1$ -adrenerge stimulatie. Aanleiding hiervoor is het feit dat de skeletspier, waarin deze processen verondersteld worden plaats te vinden, geen  $\beta_1$ -adrenoceptoren bevat, maar voornamelijk  $\beta_2$ -adrenoceptoren. Daarom is het niet waarschijnlijk, dat tijdens  $\beta_1$ -adrenerge stimulatie de skeletspier op directe wijze gestimuleerd wordt om haar energiegebruik en vetverbranding te verhogen. De studie in hoofdstuk 4 laat zien, dat tijdens gelijktijdige remming van de vetafbraak met acipimox, de toename in het energiegebruik en de vetverbranding tijdens de infusie van dobutamine verminderd is. Dit suggereert, dat de beschikbaarheid van vrije vetzuren in het bloed mede bepalend is voor de toename in het energiegebruik en de vetverbranding tijdens  $\beta_1$ -adrenerge stimulatie.

De toename in energiegebruik, vetverbranding en vetafbraak tijdens niet-selectieve  $\beta$ -adrenerge stimulatie is verminderd bij mensen met overgewicht. Wij onderzochten of deze verminderde respons veroorzaakt wordt door het disfunctioneren van de  $\beta_1$ -adrenoceptor en/of de  $\beta_2$ -adrenoceptor. In de studie beschreven in hoofdstuk 5 gaven we een groep mannen met en zonder overgewicht een infuus met dobutamine of salbutamol in combinatie met atenolol en maten vervolgens hun toename in het energiegebruik, de vetverbranding en de vetafbraak. Tijdens  $\beta_1$ -adrenerge stimulatie bleken de veranderingen in deze processen vergelijkbaar te zijn tussen beide groepen. Tijdens  $\beta_2$ -adrenerge stimulatie was de toename in het energiegebruik, de vetverbranding en de vetafbraak significant lager bij de mannen met overgewicht. De literatuur suggereert dat deze verminderde respons veroorzaakt wordt door een disfunctie van de  $\beta_2$ -adrenoceptor of diens dichtheid op de celmembraan.

De verminderde toename in energiegebruik en vetverbranding tijdens  $\beta_2$ -adrenerge stimulatie bij mannen met overgewicht kan verklaard worden door de verminderde toename in de vetafbraak. Hierdoor worden minder vrije vetzuren vanuit het vetweefsel afgegeven aan het bloed, waardoor de skeletspier minder vrije vetzuren uit het bloed kan opnemen en als gevolg daarvan de vetverbranding en het energiegebruik minder kan verhogen. Tijdens

$\beta_1$ -adrenerge stimulatie vertoonden de mannen met overgewicht geen verminderde toename in de concentratie vrije vetzuren in het bloed en geen verminderde respons in het energiegebruik en de vetverbranding. Dit suggereert dat mannen met overgewicht in staat zijn normale hoeveelheden vrije vetzuren uit het bloed op te nemen en vervolgens in de skeletspier te verbranden. Deze uitspraak wordt ondersteund door een andere studie (hoofdstuk 6), waarin een groep mannen met en zonder overgewicht een infuus met een vet/heparine-oplossing kregen. Uit deze studie bleek, dat een bepaalde toename in de hoeveelheid vrije vetzuren in het bloed leidde tot vergelijkbare toenames in energiegebruik en vetverbranding bij mannen met en zonder overgewicht. Wanneer de resultaten van de studies beschreven in hoofdstuk 5-7 gecombineerd werden, bleek er een duidelijke relatie te bestaan tussen de toename in de concentratie vrije vetzuren in het bloed en de toename in het energiegebruik en de vetverbranding. Dit suggereert dat de verminderde beschikbaarheid van vrije vetzuren in het bloed verantwoordelijk is voor de verminderde toename in het energiegebruik en de vetverbranding tijdens  $\beta_2$ -adrenerge stimulatie bij mannen met overgewicht (hoofdstuk 5).

Als laatste onderzochten we of het ontstaan of handhaven van een relatief grote vetmassa, ondanks periodes van gewichtsverlies, bij patiënten met COPD gerelateerd is aan een verminderde toename in de vetafbraak en het energiegebruik tijdens  $\beta$ -adrenerge stimulatie (hoofdstuk 7), zoals eerder werd aangetoond bij mannen met overgewicht. Tijdens niet-selectieve  $\beta$ -adrenerge stimulatie met isoprenaline bleken COPD patiënten inderdaad een verminderde respons in de vetafbraak en het energiegebruik te vertonen in vergelijking tot de gezonde controles. De verminderde afgifte van vrije vetzuren uit het vetweefsel en het opnieuw opslaan van vrije vetzuren, die in de bloedbaan circuleren, maar niet in de skeletspier verbrand kunnen worden, speelt mogelijk een rol bij het ontstaan of handhaven van deze relatief grote vetvoorraden.

Samengevat suggereren de studies beschreven in dit proefschrift, dat de verminderde beschikbaarheid van vrije vetzuren in het bloed, veroorzaakt door een verminderde vetafbraak, verantwoordelijk is voor de lagere toename in energiegebruik en vetverbranding tijdens niet-selectieve  $\beta$ - of  $\beta_2$ -adrenerge stimulatie. Daarnaast speelt de verminderde afgifte van vrije vetzuren uit het vetweefsel mogelijk een rol bij het ontstaan of het handhaven van een relatief grote vetvoorraad. In de literatuur wordt gesuggereerd, dat deze verminderde respons in de vetafbraak veroorzaakt wordt door het disfunctioneren van de  $\beta_2$ -adrenoceptor of haar verminderde dichtheid op de celmembraan. De doorbloeding van het vet- en spierweefsel en de insuline concentratie in het bloed spelen waarschijnlijk een minder belangrijke rol in de verminderde respons op sympathische activiteit, aangezien de toename in energiegebruik, vetverbranding en vetafbraak tijdens  $\beta_1$ -adrenerge stimulatie vergelijkbaar is tussen mannen met en zonder overgewicht.